

REC'D 27 APR 2004

WIPO

PCT

PCT/KR 2004/000869

RO/KR 14.04.2004



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 :  
Application Number

10-2003-0023968

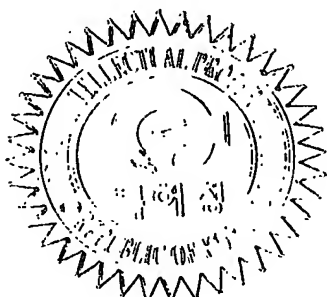
출원 년 월 일 :  
Date of Application

2003년 04월 16일  
APR 16, 2003

출원 인 :  
Applicant(s)

주식회사 엘지생명과학  
LG Life Sciences Ltd.

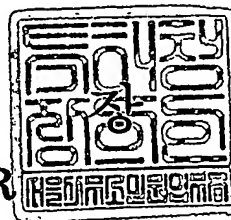
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2004 년 03 월 18 일

특 허 청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0006
【제출일자】	2003.04.16
【발명의 명칭】	4- 클로로-3-히드록시부탄산 에스테르의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Process for preparing 4-chloro-3-hydroxybutanoic acid ester
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조성욱
【성명의 영문표기】	CHO, Sung Wook
【주민등록번호】	700823-1024816
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 연구소
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장재혁
【성명의 영문표기】	CHANG, Jay Hyok
【주민등록번호】	680129-1074212
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 연구소
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이규웅
【성명의 영문표기】	LEE, Kyu Woong
【주민등록번호】	740311-1347916

【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 연구소
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이기곤
【성명의 영문표기】	LEE, Ki Kon
【주민등록번호】	711016-1221110
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 연구소
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	소병란
【성명의 영문표기】	SO, Byung Ran
【주민등록번호】	780202-2056917
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 연구소
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	신현익
【성명의 영문표기】	SHIN, Hyun Ik
【주민등록번호】	590117-1776014
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 연구소
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 최규팔 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	1 면 1,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	12 항 493,000 원
【합계】	523,000 원



1020030023968

출력 일자: 2004/3/19

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)\_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 1) 7 내지 8 범위의 pH 조건 하에서 화학식 2의 에피클로로히드린을 화학식 3의 시안화염과 반응시켜, 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 형성시키고; 2a) 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 알콜 용매에 용해시킨 후 염화수소와 반응시키거나, 2b) 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 염화수소로 포화된 알콜 용매 중에서 반응시킴으로써, 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 형성하는 단계를 포함하여, 주요 의약품의 중간체인 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 고순도 및 고수율로 제조하는 방법에 관한 것이다.

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르의 제조방법{Process for preparing 4-chloro-3-hydroxybutanoic acid ester}

## 【발명의 상세한 설명】

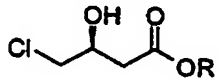
## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르의 신규 제조방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는, 반응의 pH 조건, 반응물 첨가 순서, 및/또는 반응용매 및 반응물의 종류, 양 등을 변형시켜 높은 광학활성을 갖는 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 고순도 및 고수율로 제조하는 방법에 관한 것이다.

<2> 화학식 1의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르는 고지혈증 치료제인 아토바스타틴(atorvastatin)의 중간체로서 유용하다:

## &lt;3&gt; 【화학식 1】



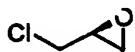
<4> 상기 식에서, R은 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타낸다.

<5> 이러한 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하기 위해서는,

<6> 1) 화학식 2의 에피클로로히드린을 화학식 3의 시안화염과 반응시켜 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 형성하고,

- <7> 2) 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 산 가수분해시켜 화학식 1의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 형성하는 단계를 포함하는 방법이 알려져 있다:

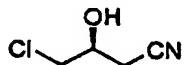
<8> 【화학식 2】



<9> 【화학식 3】



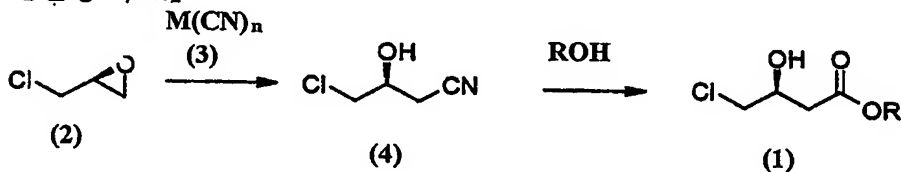
10> 【화학식 4】



- 11> 상기 식에서, M은 양이온을 나타내고, n은 1-3의 정수이며, R은 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타낸다.

- 12> 이를 반응식으로 나타내면 아래와 같다:

13> 【반응식 1】



- 14> 먼저, 단계 1)의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 제조하는 방법으로는, 키랄 에피클로로히드린을 밀봉용기에서 액체 시안화수소와 수 일간 가열 반응시키는 방법[Hormann, *Ber.*, 1879, 12, 23], 시안화칼륨을 촉매로 시안화수소를 이용하는 방법[F. Binon, *Bull. Soc. Chim. Belges.*, 1963, 72, 166], 시안화나트륨과 시안화칼륨의 혼합 수용액을 아세트산 수용액과 동시에 투입함으로써 중성 조건 하에 반응시키는 방법[Culvenor, *J. Chem. Soc.*, 1950, 3123] 등이 알려져 있다.

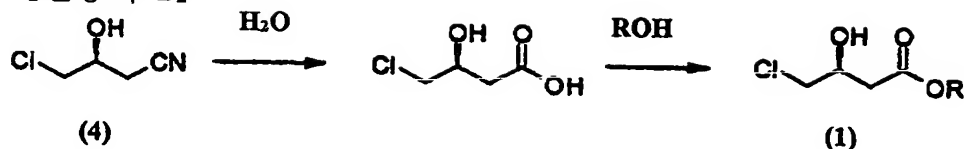
15> 그러나 액체 시안화수소를 이용하는 Hormann의 방법은 액체 시안화수소가 취급하기에 매우 위험하고 반응시간이 매우 길며 산업적으로 이용하기 위해서는 압력에 견디는 특수 반응기를 이용하여야 하므로 상업적 생산에 적합한 방법이 아니다. Binon의 방법 역시 시안화수소를 이용하므로 취급이 대단히 위험하다. 또한, Culvenor의 방법은 pH를 조절하기 위해서는 시안염 수용액과 산 용액을 동시에 투입하는 속도를 조절하여야 하는 어려움이 있다.

16> 이에, 이러한 제약을 극복하고 공업적 대량생산에 적합한 경제적인 공정을 제공하기 위하여, 여러 가지 개선된 방법이 개발되어 있다. 예를 들면, 일본 다이소사(Daiso Co., Ltd.)의 일본 공개특허 제5310671호에서는, 에피클로로히드린 수용액에 무기산 용액과 시안화 알칼리 금속염 수용액을 동시에 투입하여 반응액의 pH를 8 내지 10의 염기성으로 유지함을 특징으로 하는 방법을 개시하고 있다. 이는, 문헌[Org. Syntheses, CV 5, 614]에 알려진 바와 같이, 에피클로로히드린을 시안화염과 반응시킬 때, 지나치게 염기성이면 3-히드록시글루타로니트릴과 4-히드록시크로토노니트릴이 부산물로 형성되며, 발열반응인 관계로 지나치게 온도가 상승되어 위험할 수 있으므로, 이러한 문제점을 해결하고자 한 것이다. 그러나 황산 등의 산용액과 염기성인 시안화염 수용액을 에피클로로히드린 용액에 동시에 투입하여 pH를 조절하는 것은 그다지 용이한 일이 아닌데다가, 특히 산과 염기를 함께 투입할 때 발생하는 중화열이 우려된다.

> 다음으로, 단계 2)의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하는 방법으로는, 먼저 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴로부터 니트릴을 프로톤화하여 물을 첨가하는 일반적인 가수분해 반응에 의해 카르복실산(4-클로로-3-히드록시부탄산)을 형성한 후, 이로부터 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 형성하는 방법을 들 수 있다:



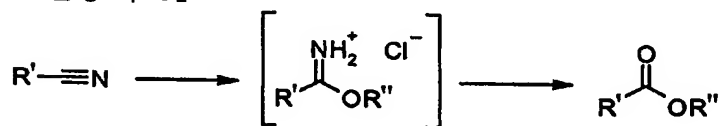
## 18&gt; 【반응식 2】



19> 이 반응에서는 중간체로서  $\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{NH}$ 가 형성되고 이민(=NH)이 가수분해되면 카르복실산이 되며, 중간체에서 멈추면 토토머화에 의해 아미드가 형성된다. 이 반응은 통상의 산 수용액을 이용한 가수분해 반응으로서, 환류 온도에서 수행되며, 반응이 아미드에서 멈추는 경우가 많고 이 아미드는 가수분해되기 어려운 경우가 많다는 문제점이 있다.

20> 또한, 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 알콜 또는 알콜과 비활성 용매의 혼합액에 녹이고 염화수소 가스를 불어 넣어 저온에서 장시간 반응시켜 중간체로 이미데이트를 얻고, 이를 산 수용액으로 가수분해시키는 방법(Pinner 반응)이 알려져 있다:

## 21&gt; 【반응식 3】



22> 상기 식에서, R'는  $\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 를 나타내고,

23> R''는  $\text{C}_{1-4}$ 알킬을 나타낸다.

24> 문헌[Geza Braun, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, 52, 3167]에 기재된 방법에 따르면, 반응물을 에탄올과 에틸 에테르의 혼합 용액에서 저온으로 냉각한 후 수 시간에 걸쳐 매우 과량의 염화수소 가스를 이용하여 반응시킨 후, 용매를 증류하여 농축함으로써 남아있는 염화수소 가스를 제거하는 과정을 거친다. 이 반응으로 얻어진 이미데이트 화합물을 다시 물에 녹이고 가수분해하여 목적 화합물인 에스테르를 얻게 되는데, 이 때 과량의 염화수소가 제거되지 않으면 에틸 에스테르와 함께 카르복실산이 부산물로 형성되므로, 용매를 감압 증류할 때 반드시 가

능한 한 완전히 농축하여야 한다. 이는 산업적으로 적용하기에 몇 가지 문제점을 안고 있는데, 첫째, 과량의 염화수소로 인하여 내부식성 반응기의 선정에 상당한 제약이 따르며, 둘째, 반응시간이 지나치게 길어 생산성에 문제가 있다는 점이다. 또한 본 발명자들이 위 문헌에 따라 반응을 진행한 결과, 반응이 진행됨에 따라 구조를 알 수 없는 불순물이 형성되어 증류 등의 정제 공정을 거쳐야만 고순도의 목적 화합물을 얻을 수 있었으며, 반응시간 또한 수일이 걸리는 등 많은 불편함이 있었다.

- 25> 따라서 이러한 제약을 극복하고 공업적 대량생산에 적합한 경제적인 공정을 제공하기 위하여, 여러 가지 개선된 방법이 개발되어 있다. 예를 들어, 다이소사의 일본 공개특허 제 04124157호에서는, 광학활성이 있는 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 진한 염산 용액에서 가열한 후 추출하여 4-클로로-3-히드록시부탄산을 얻고 이렇게 분리된 카르복실산을 알콜 용매에서 소량의 산 촉매로 에스테르화하여 높은 광학활성의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하는 방법을 개시하였다. 이 특허에 따르면, 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 진한 염산으로 처리하고 가열하여 4-클로로-3-히드록시부탄산을 제조하고, 수용액을 감압 농축한 후 용매로 추출하고 이를 다시 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 산 촉매 하에 적당한 알콜과 반응시켜 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하고 있다. 그러나, 이 역시 산업적 측면에서 지나치게 과량의 진한 염산을 사용한 후 감압 농축하는 것은 기기 등의 부식 문제를 일으킬 수 있으며, 적당한 설비를 갖추더라도 반응 용매로 사용된 물을 감압 농축하는 것이 쉽지 않은데다가, 4-클로로-3-히드록시부탄산이 유기용매에 대한 용해도가 낮아 수 회의 반복된 추출 과정을 필요로 하므로 실제 적용에 어려운 점이 있다.



## 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<26> 본 발명자들은 상기한 바와 같은 종래 기술의 문제점을 해결하기 위하여, 지속적인 연구를 수행해왔다. 그 결과, 반응에 최적인 pH 범위를 발견하고, 반응물을 첨가하는 순서를 바꾸고/거나 반응용매와 반응물의 종류, 양 등을 조정함으로써, 높은 광학활성을 갖는 목적 화합물을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있음을 발견하였다.

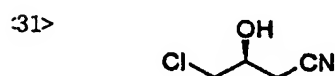
<27> 따라서, 본 발명의 목적은 높은 광학활성을 갖는 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 고순도 및 고수율로 제조할 수 있을 뿐만 아니라, 공업적 대량생산에 적합한 경제적이고도 간편한 상기 화합물의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

## 【발명의 구성 및 작용】

<28> 본 발명은

<29> 1) 7 내지 8, 특히 7.3 내지 7.8 범위의 pH 조건 하에서 화학식 2의 에피클로로히드린을 화학식 3의 시안화염과 반응시켜, 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 형성시키는 단계를 포함하여, 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 제조하는 방법에 관한 것이다:

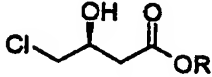
<30> [화학식 4]



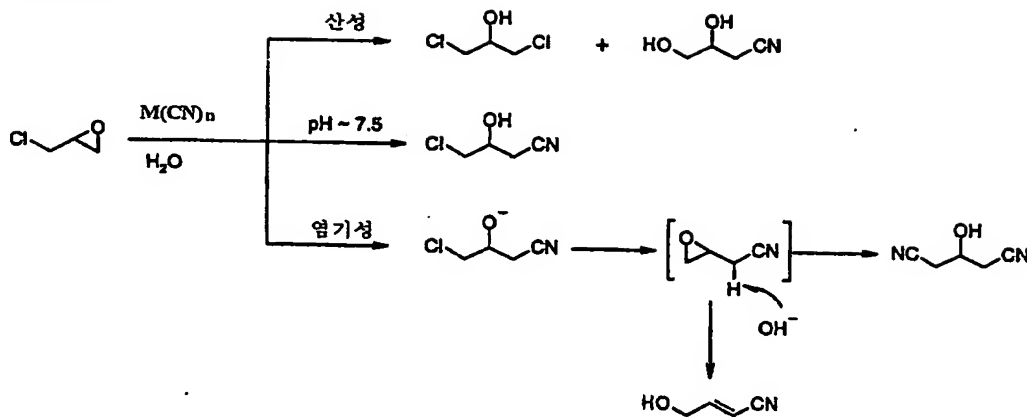
<32> [화학식 2]



<34> [화학식 3]

- 35>  $M(CN)_n$
- 36> 상기 식에서, R은 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내며,
- 37> M은 양이온을 나타내고, n은 1 내지 3의 정수이다.
- 38> 본 발명은 또한
- 39> 2a) 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 알콜 용매에 용해시킨 후 염화수소와 반응시키거나,
- 40> 2b) 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 염화수소로 포화된 알콜 용매 중에서 반응시킴으로써, 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 형성하는 단계를 포함하여, 화학식 1의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하는 방법에 관한 것이다:
- 41> [화학식 1]
- 42> 
- 43> 상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같다.
- 44> 본 발명은 또한, 상기 단계 1) 및 단계 2a) 또는 2b)를 포함하여, 화학식 1의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- 5> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- 6> 1) 단계 1): 4-클로로-3-히드록시-부티로니트릴의 제조
- 7> 본 발명자들은 에피클로로히드린이 시안화염과 반응할 때 pH에 따라 반응 생성물의 조성 이 반응식 4에 나타난 바와 같이 달라짐을 발견하였다:

## 48&gt; 【반응식 4】



49> 첫째, 반응액이 산성인 경우에는, 산 촉매의 영향으로 에피클로로히드린의 에폭시 환의 개환 반응이 촉진되어 상당량의 3,4-디하이드록시부티로니트릴과 1,3-디클로로이소프로판올이 생성되며, 이는 산성이 강할수록 많이 생긴다.

50> 둘째, 반응액이 염기성인 경우에는, 에폭시 환이 시안기의 공격을 받아 원하는 4-시아노-3-히드록시부티로니트릴이 주로 생성되지만, 이 때 중간에 발생한 히드록시 음이온이 클로로메틸기를 분자내 공격하여 새로운 에폭시 환을 생성하여 3,4-에폭시부티로니트릴이 생성되며, 이것이 재차 시안기의 공격을 받아 3-히드록시글루타로니트릴이 생성된다. 또한 3,4-에폭시부티로니트릴은 염기의 작용으로  $\beta$ -제거 반응이 일어나 에폭시 환이 개환되고 이로써 4-히드록시크로토노니트릴이 생성된다.

51> 그러므로 다이소사에 의해 밝혀진 바와 같이, 반응액의 pH를 조절하는 것이 매우 중요함을 알게 되었다. 그러나, 다이소사에 의하면 8 내지 10의 pH 범위가 가장 바람직한 것으로 보고되었으나, 본 발명자들은 반응액의 pH를 7 내지 8, 특히 7.3 내지 7.8 범위로 조절함으로써, 부산물의 생성을 최소화하여 반응을 가장 효율적으로 수행할 수 있다는 사실을 최초로 밝혀내었다. 나아가, 반응계의 pH를 일정 범위 내에 정밀하게 유지하며 산성과 염기성의 두 시료를

동시에 첨가하는 것은 쉽지 않으므로, 본 발명자들은 단계 1)에서 반응물의 첨가 순서를 바꿈으로써, 반응의 조작과 조건을 매우 엄격히 잘 제어할 수 있는 공정을 개발하였다.

- 52> 구체적으로, 본 발명에서는 반응기에 시안화염과 무기산을 넣고 수용액상으로 교반하면서 미리 pH를 조절한 후, 원하는 pH에서 에피클로로히드린을 나중에 첨가하여 반응을 비교적 정밀한 pH 조건에서 진행할 수 있도록 하였다. 즉, 반응액의 pH를 7.0 내지 8.0, 바람직하게는 7.3 내지 7.8로 조절한 후, 비로소 에피클로로히드린을 적가한다.
- 53> 이러한 목적에 사용되는 시안화염으로는 시안화나트륨, 시안화칼륨 등의 알칼리금속염, 또는 시안화칼슘, 시안화바륨 등이 사용될 수 있으나, 입수가 용이하고 산업적으로 널리 사용되는 시안화나트륨과 시안화칼륨이 더욱 바람직하다. 또한 pH를 조절하기 위하여 투입하는 무기산으로는, 염산, 질산, 황산, 설펡산, 인산 등을 사용할 수 있고, 설펡산으로 메탄 설펡산 등이 바람직하며, 그 중에서도 황산과 염산이 바람직하다.
- 54> 무기산과의 반응은 알콜과 물의 혼합계 또는 물에서 진행시킬 수 있으나, 물에서 진행시키는 것이 바람직하고, 물의 양은 에피클로로히드린에 대하여 2 내지 20의 중량비로 사용할 수 있다. 그러나 교반의 효율과 경제성을 고려할 때 바람직하게는 3 내지 6, 더욱 바람직하게는 3 내지 4 중량비로 사용한다. 반응 온도는 0 내지 90 °C가 가능하지만, 반응 속도를 가능한 빨리 하려면 10 °C 이상이 바람직하며 부산물의 생성을 억제하는 측면에서는 40 °C 이하가 바람직하다. 이 중 15 내지 25 °C가 가장 바람직하다.
- 55> 한편 반응이 종결되면 반응액 내에 투입된 시안염과 산의 종류에 따라 생성된 염 화합물을 여과할 수 있으며 여액을 유기용매로 추출하고 농축하면 원하는 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 얻을 수 있다. 이 때 이용되는 추출 용매로는 톨루엔, 부탄올, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 디클로로메탄 등이 적합하다. 이 중에서도 추출 능력 등을 고려할 때, 에틸아

세테이트, 부틸아세테이트, 부탄올, 디클로로메탄 등이 바람직하며, 에틸아세테이트와 디클로로메탄이 더욱 바람직하다.

56> 2) 단계 2): 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르의 제조

57> 본 공정에서, 본 발명자들은 가능한 최소량의 산을 사용하고 중간체로서 4-클로로-3-히드록시부탄산을 추출하는 등의 조작을 피하면서 아울러 단시간 내에 높은 수율과 높은 순도로 목적 물질을 얻고자 노력하였다. 그 결과, 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 알콜류의 용매에 녹이고 염화수소 가스를 불어 넣어 반응시키면 원하는 카르복실산 에스테르를 신속하고도 높은 순도로 얻을 수 있음을 발견하였다. 또한, 미리 염화수소 가스로 포화된 알콜 용매를 사용하여 반응시켜도 유사한 효과를 얻을 수 있었다.

58> 이 때 사용하는 알콜류의 용매는 C<sub>1-4</sub>의 저급 알콜이며, 알콜 단독으로 사용하거나 다른 용매와 혼합시에는 디에틸에테르 또는 디이소프로필에테르를 사용하는 것이 바람직하다. 그 중에서도 알콜을 단일 용매로 사용하는 것이 고농도로 반응시키는데 가장 바람직하며, 알콜의 양은 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴에 대하여 1 내지 10의 중량비가 무방하나, 경제성과 반응 속도를 고려할 때 1.5 내지 4의 중량비가 적합하고 그 중에서도 가장 바람직한 것은 1.5 내지 2.5의 중량비이다.

9> 염화수소의 양은 1 내지 10 몰 당량이 무방하나, 반응의 신속성 및 남은 염화수소의 후처리 등을 고려할 때 1.5 내지 6 몰 당량이 바람직하다. 더욱 바람직하기로는 1.5 내지 2.5 몰 당량이다. 이 때 반응 온도는 0 내지 80 °C가 가능하나 반응의 순도를 고려할 때 15 내지 50 °C가 더욱 바람직하며 가장 바람직한 것은 15 내지 25 °C이다. 이렇게 반응하여 얻어진 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르는 광학활성을 가진 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴로 반응시켜도 키랄 분석 결과 광학순도가 그대로 유지되었다.

<60> 또한 반응이 종료된 후 종래의 방법에서는 알콜류 용매를 감압증류하는 반면 본 발명에  
서는 상대적으로 매우 소량의 알콜 용매를 사용함으로써 바로 유기용매를 이용해 추출함으로써  
제조 공정상 조작이 줄어들어 생산의 효율이 높아지는 장점이 있다.

<61> 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 이들은 본  
발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하는 것은 아니  
다.

<32> 실시예 1: 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴의 제조( $\text{NaCN}/\text{H}_2\text{SO}_4$ )

<33> 증류수 60 ml에 시안화나트륨(9.93 g)을 녹이고 얼음조에서 냉각하였다. 이 용액에 황  
산 9.87 g을 온도가 20 °C를 넘지 않도록 하여 적가한 후 pH를 측정해 7.7이 됨을 확인하였다.  
상기 용액에 15 g의 에피클로로히드린을 첨가한 후 상온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후,  
반응액을 에틸아세테이트로 3 회 추출하고 감압농축하여 표제 화합물 17.2 g(수율: 89%)을 진  
황색 오일로서 얻었다. 화학순도(GC): 96.5%

<4>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  4.21(1H, m), 3.66(2H, d,  $J=5.6$  Hz), 3.03(1H, d,  $J=5.6$  Hz, -OH),  
2.73(2H, m)

>  $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  117.1, 67.3, 47.3, 23.3

> 실시예 2: 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴의 제조( $\text{KCN}/\text{H}_2\text{SO}_4$ )

> 시안화나트륨 대신 시안화칼륨을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 실질적으로 동일  
한 방법에 따라, 표제 화합물 17.8 g(수율: 92%)을 얻었다. 화학순도(GC): 96.7%



실시예 3: 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴의 제조(KCN/HCl)

시안화나트륨 대신 시안화칼륨과 황산 대신 진한 염산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 표제 화합물 17.4 g(수율: 90%)을 얻었다. 화학순도(GC): 95.8%

실시예 4: 4-클로로-3(S)-히드록시부티로니트릴의 제조(KCN/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

시안화나트륨 대신 시안화칼륨과 에피클로로히드린으로서 (S)-에피클로로히드린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 표제 화합물 17.6 g(수율: 91%)을 얻었다. 화학순도(GC): 96.5%; 광학순도(HPLC): 99.2%ee

실시예 5: 4-클로로-3-히드록시부탄산 에틸 에스테르의 제조

에탄올을 냉각한 후 무수 염화수소 가스를 서서히 불어 넣어 녹였다. 이렇게 제조된 용액을 적정하여 10 N 염화수소 에탄올 용액을 제조하였다. 이 염화수소 에탄올 용액 30 ml와 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴 11.96 g을 혼합하여 질소 대기 하에서 60 °C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 종결된 후, 반응액을 냉각시킨 후, 증류수 30 ml와 에틸아세테이트 50 ml를 가하여 추출하고 수층은 에틸아세테이트 50 ml로 2 회 더 추출하였다. 추출액을 모아 감압 농축하여 표제 화합물 15.5 g(수율: 93%)을 담황색 액체로서 얻었다. 화학순도(GC): 96.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20~4.30 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.55~3.65 (2H, m), 3.17 (1H, br), 2.55~2.70 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.3Hz)

<75>  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 68.0, 61.0, 48.2, 38.5, 14.1

<76> 실시예 6: 4-클로로-3-히드록시부탄산 메틸 에스테르의 제조

<77> 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴로서 4-클로로-3(S)-히드록시부티로니트릴을 사용하고 에탄올 대신 메탄올을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 표제 화합물 15.8 g(수율: 95%)을 담황색 액체로서 얻었다. 화학순도(GC): 97.1%; 광학순도(HPLC): 99.2%ee

<78>  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.28 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.61 (2H, m), 3.40 (1H, br), 2.65 (2H, m)

<79>  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 68.0, 52.0, 38.2, 38.8

#### 【발명의 효과】

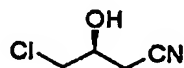
<30> 본 발명의 방법에 따르면, 시안화염과 에피클로로히드린을 pH 7 내지 8, 특히 7.3 내지 7.8에서 반응시킴으로써, 바람직하게는 상온, 상압에서 시안화염과 무기산을 미리 혼합하여 pH를 상기 범위로 조정한 후 에피클로히드린을 첨가하여 반응시킴으로써, 고순도의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 고수율로 얻을 수 있고, 키랄 에피클로로히드린을 사용하면 광학활성을 유지하여 높은 광학활성의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 얻을 수 있다. 또한 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴로부터 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 한 단계의 반응으로 고순도 및 고수율로 대량생산할 수 있으며, 광학활성이 있는 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴로부터 그 광학순도를 유지한 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 고수율 및 고순도로 얻을 수 있다.

## 【특허청구범위】

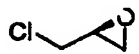
## 【청구항 1】

1) 7 내지 8 범위의 pH 조건 하에서 화학식 2의 에피클로로히드린을 화학식 3의 시안화염과 반응시켜, 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 형성시키는 단계를 포함하여, 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 제조하는 방법:

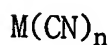
[ 화학식 4]



[ 화학식 2]



[ 화학식 3]



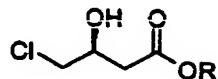
상기 식에서, M은 양이온을 나타내고, n은 1 내지 3의 정수이다.

## 【청구항 2】

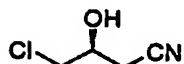
2a) 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 알콜 용매에 용해시킨 후 염화수소와 반응시키거나,

2b) 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 염화수소로 포화된 알콜 용매 중에서 반응시킴으로써, 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 형성하는 단계를 포함하여, 화학식 1의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하는 방법:

[화학식 1]



[화학식 4]



상기 식에서, R은 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타낸다.

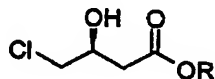
【청구항 3】

1) 7 내지 8 범위의 pH 조건 하에서 화학식 2의 에피클로로히드린을 화학식 3의 시안화염과 반응시켜, 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 형성시키고;

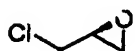
2a) 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 알콜 용매에 용해시킨 후 염화수소와 반응시키거나,

2b) 화학식 4의 4-클로로-3-히드록시부티로니트릴을 염화수소로 포화된 알콜 용매 중에서 반응시킴으로써, 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 형성하는 단계를 포함하여, 화학식 1의 4-클로로-3-히드록시부탄산 에스테르를 제조하는 방법:

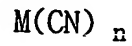
[화학식 1]



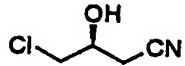
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



상기 식에서, R, M 및 n은 각각 제1항 및 제2항에 정의된 바와 같다.

【청구항 4】

제1항 또는 제3항에 있어서, pH를 7.3 내지 7.8로 조절하는 방법.

【청구항 5】

제1항 또는 제3항에 있어서, 시안화염 용액에 무기산을 가하여 pH를 조절한 후, 에피클로로히드린을 가하는 방법.

【청구항 6】

제5항에 있어서, 무기산이 염산, 질산, 황산, 설펡산 및 인산으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

【청구항 7】

제6항에 있어서, 무기산이 황산 또는 진한 염산인 방법.

【청구항 8】

제1항 또는 제3항에 있어서, 시안화염으로 시안화나트륨 또는 시안화칼륨을 사용하는 방법.

【청구항 9】

제2항 또는 제3항에 있어서, 알콜 용매로서 메탄올 또는 에탄올을 사용하는 방법.

【청구항 10】

제2항 또는 제3항에 있어서, 염화수소로 무수 염화수소 가스를 사용하는 방법.

【청구항 11】

제2항 또는 제3항에 있어서, 알콜 용매를 4-클로로-3-히드록시 부티로니트릴에 대해 1.5-2.5의 중량비로 사용하는 방법.

【청구항 12】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 에피클로로히드린 또는 4-하이드록시부티로니트릴이 광학활성을 갖는 것인 방법.